

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ КОМПЛЕКСА ХЛОРИДА МЕДИ(II) С МОРФОЛИНТИОАМИДОМ 2-БРОМФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. М. Л. Петров*, Е. А. Попова, М. Н. Кривчун, А. В. Беляков

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия
e-mail: mlpetrov@lti-gti.ru

Поступило в Редакцию 17 декабря 2019 г.

После доработки 17 декабря 2019 г.

Принято к печати 20 декабря 2019 г.

При проведении циклизации морфолинтiaoаида 2-бромфенилукусной кислоты в 2-морфолинобензо[*b*]-тиофен в присутствии хлорида меди(II) из реакционной среды выделено промежуточное комплексное соединение, содержащее две молекулы тiaoаида и один катион меди во внутренней сфере. Выполнены квантово-химические расчеты геометрических параметров молекулярной структуры выделенного комплекса.

Ключевые слова: 1,2,3-тиадиазол, тiaoаид уккусной кислоты, комплексы меди, циклизация, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X20050169

В рамках исследования реакций циклизации с участием 1,2,3-тиадиазольного кольца [1] нами был открыт новый способ получения 2-аминобензо[*b*]-тиофенов из 4-(2-хлор-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазола действием основания и вторичного амина [2]. 4-(2-Хлор/бромфенил)-1,2,3-тиадиазолы под действием K_2CO_3 , избытка вторичного амина (морфолина) в диметилформаиде разлагаются с выделением азота и образуют 2-(2-хлор/бромфенил)этинтиолаты калия. Далее взаимодействие с морфолином приводит к 2-(2-хлор/бромфенил)-1-морфолиноэтинтиолату калия. Однако последующая 5-экзо-триг-циклизация промежуточных этинтиолатов с участием галогена и тиолата калия не проходит независимо от природы галогена. Подкисление анионов приводит к образованию морфолинамидов 2-(2-хлор/бромфенил)тиокусной кислоты. Введение нитрогруппы в *п*-положение к хлору в 4-(2-хлорфенил)-1,2,3-тиадиазоле позволило успешно получить 2-диалкиламинобензо[*b*]тиофены [2]. Производные 2-аминобен-

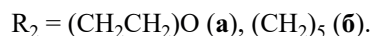
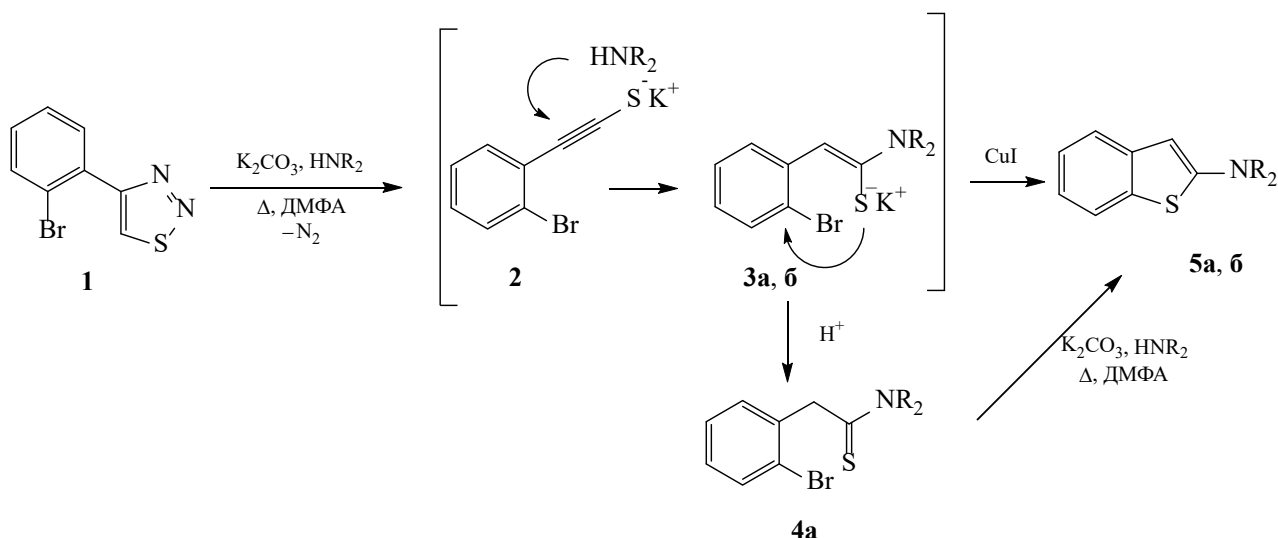
зо[*b*]тиофена являются ключевыми соединениями в синтезе селективного модулятора эстрогеновых рецепторов ралоксифена и его аналогов [3, 4]

Недавно нами был разработан новый метод получения 2-аминобензо[*b*]тиофенов, основанный на взаимодействии 4-(2-бромфенил)-1,2,3-тиадиазола со вторичными аминами в присутствии основания и каталитических количества солей меди (схема 1) [5].

То, что реакция проходит именно через образование 2-(2-бромфенил)-1-диалкиламиноэтинтиолата калия **3а**, **б**, было доказано получением 2-морфолинобензо[*b*]тиофена **5а** из промежуточного морфолинамида (2-бромфенил)тиокусной кислоты **4а** в аналогичных условиях: под действием K_2CO_3 в диметилформаиде и в присутствии соли меди (схема 1).

Исследование влияния природы основания и катализатора (соли меди) осуществляли на примере реакции 4-(2-бромфенил)-1,2,3-тиадиазола **1**

Схема 1.



с морфолином (схема 2, см. таблицу). Было показано, что в качестве катализатора в реакции могут быть использованы соли меди(I) и меди(II). При этом природа аниона в соли меди также не влияет на ход реакции. Использование микроволновой активации позволило сократить время реакции, но не оказало влияния на выход целевых продуктов. В качестве оснований эффективными оказались карбонаты калия и цезия, но не *трет*-бутилат калия.

При проведении реакции циклизации морфолинамида **4a** в присутствии безводного хлорида меди(II) из реакционной смеси удалось выделить соединение, которое было охарактеризовано как комплекс **13**, содержащий две молекулы тиами-

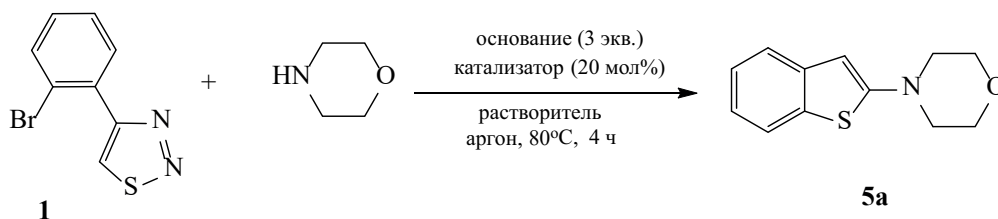
да **4a** и один катион меди во внутренней сфере. Сравнение спектральных данных ЯМР на ядрах ^1H морфолинамида 2-бромфенилтиоуксусной кислоты [2] и полученного комплекса показало, что в случае соединения **13** имеет место явное смещение сигналов протонов $\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$ группы в слабое поле и уширение и потеря тонкой структуры сигналов протонов, относящихся к морфолиновому фрагменту, на фоне практически неизменной формы и положения сигналов ароматических протонов. Таким образом, можно предположить, что медь в данной реакции вначале координируется по нуклеофильному центру, а не по связи $\text{C}-\text{Hlg}$, и способствует атаке S-нуклеофила. Состав полученного комплекса был подтвержден данными

Влияние природы основания и катализатора (соли меди) на протекание реакции 4-(2-бромфенил)-1,2,3-тиадиазола **1** с морфолином

№ опыта	Основание	Катализатор	Выход, % ^a
1	K_2CO_3	CuI	83
2	K_3PO_4	CuI	80
3	K_2CO_3	CuCl	83
4	K_2CO_3	CuBr	82
5	K_2CO_3	CuCl_2	87
6	K_2CO_3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	92
7	Cs_2CO_3	CuI	77
8	<i>t</i> -BuOK–ДМФА	CuI	22
9	<i>t</i> -BuOK–ТГФ	CuI	31
10	K_2CO_3	CuI	82 ^б

^a Выход после выделения и очистки. ^б Реакцию проводили в условиях микроволновой активации (80°C, 600 В, 90 мин).

Схема 2.

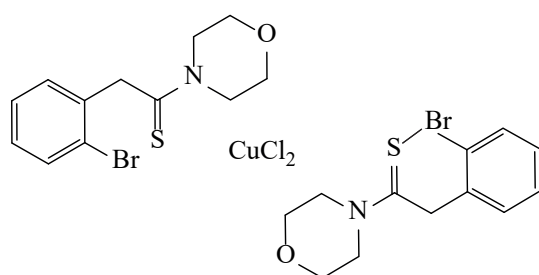


масс-спектрометрии высокого разрешения (m/z 662.9245 [$2M + Cu$] $^+$). При нагревании комплексное соединение разлагается (103.5–105.0°C), затем наблюдается кристаллизация тиамида **4a**, который плавится при более высокой температуре (115–117°C [2]).

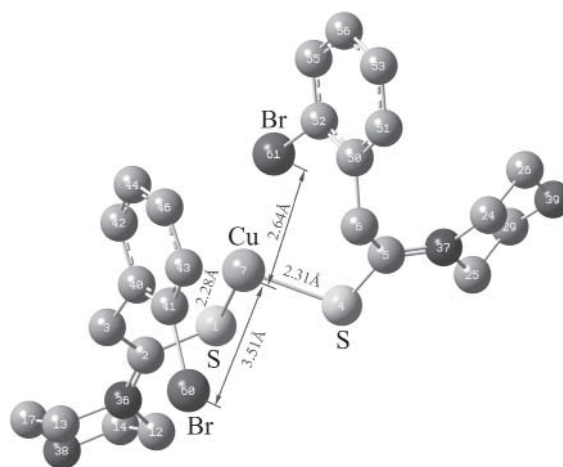
Современные квантово-химические расчеты существенно облегчают понимание строения координационных соединений. Известные квантово-химические расчеты соединений комплексов меди с тиамидами и тиомочевинами ранее были выполнены с помощью метода функционала плотности (DFT) [6] в приближении B3LYP/6-311G [7]. Геометрические параметры молекулярной структуры комплекса **13** оптимизировали по программе Gaussian 09 [8] на теоретическом уровне B3LYP/6-311G**[9] с последующим расчетом частот колебаний.

Оптимизацию геометрии комплекса хлорида меди(II) с морфолинтиоамидом 2'-бромфенилуксусной кислоты **4г** (схема 3) проводили в несколько этапов, начиная от ядра комплекса с постепенным приближением к комплексу. Так как по данным масс-спектрометрии во внутренней сфере комплекса присутствует только катион меди и две молекулы тиамида, то производили расчет геометрии комплексного иона без учета наличия анионов во внешней сфере комплексного соединения.

Схема 3.



На первом этапе расчета в качестве начальной структуры был выбран комплекс хлорида меди(II) с тиамидом уксусной кислоты. На втором этапе структуру рассчитанного на первом этапе комплекса усложняли и рассчитывали оптимальную геометрию комплекса (комплексного иона) хлорида меди(II) с морфолинтиоамидом уксусной кислоты. На третьем этапе проводили дальнейшее усложнение структуры лигандов, введение фенильных колец и рассчитывали геометрию комплексного иона комплекса хлорида меди(II) с морфолинтиоамидом фенилуксусной кислоты. На следующем этапе фенильные заместители в лиганде дополняли атомами брома и рассчитывали геометрию комплексного иона комплекса хлорида меди(II) с морфолинтиоамидом 2-бромфенилуксусной кислоты. Далее была изучена поверхность потенциальной энергии (ППЭ) структуры комплекса поворотом двугранных углов CCCS в тиамидных фрагментах комплекса на 360° с дискретностью 20°. Из 324 рассчитанных точек на ППЭ был рассмотрен гло-



Модель комплексного иона **13**, соответствующая минимуму энергии, согласно квантово-химическим расчетам, выполненным в программе Gaussian 09 с использованием теории функционала плотности (DFT) в приближении B3LYP в базе 6-311++G**.

тельно превышает сумму ковалентных радиусов. При этом длины связи C–S почти одинаковы (2.31, 2.28 Å) и почти совпадают с суммой ковалентных радиусов меди (1.32 Å) и серы (1.05 Å). Оптимизированная структура показана на рисунке.

Исходя из полученных данных предполагаемый маршрут реакции на примере 4-(2-бромфенил)-1,2,3-тиадиазола **1** приведен на схеме 4.

Мы полагаем, что медь-катализируемое превращение **1**→**5** включает стадии разложения 4-(2-галогенфенил)-1,2,3-тиадиазола **1** под действием основания с последующим превращением в тиокетен **9**, взаимодействие которого с амином и последующая циклизация под действием соли меди приводит к образованию целевого 2-аминобензо[*b*]тиофена **5**. Тиоамид **4** был получен при нагревании тиадиазола с амином и карбонатом калия в среде ДМФА без катализатора, а в присутствии катализатора тиадиазол **1** и тиоамид **4** превращались в искомый 2-аминобензо[*b*]тиофен **5**. Включение в каталитический цикл комплекса **13**, по нашему мнению, является необходимым условием осуществления процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температура плавления измерена на приборе Boetius. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III HD (400 и 100 МГц), внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов (^1H) и ядер углерода (^{13}C) дейтерохлороформа. Масс-спектр высокого разрешения (HRMS-ESI) зарегистрирован на приборе Micromass 70-VSE с электроспрей-ионизацией электронов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄, проявление УФ светом и парами иода. Все растворители, использованные в работе, очищены и абсолютированы по стандартным методикам.

Комплекс (CuL₂)Cl₂ (13**).** К 0.1 г (0.335 ммоль) морфолинтиоамида 2-бромфенилуксусной кислоты [**2**] в 2 мл ДМФА при перемешивании в инертной атмосфере (аргон) и при температуре 40–45°C приливали раствор 0.01 г (0.067 ммоль) безводного хлорида меди(II) в 1 мл ДМФА. Далее к реакционной смеси добавляли 0.046 г (0.335 ммоль) безводного K₂CO₃. После 30 мин перемешивания при температуре 40–45°C реакци-

онную смесь оставляли на 48 ч при температуре 6–12°C. После удаления ½ объема растворителя в вакууме ярко-желтый осадок отфильтровывали и кристаллизовали из 1 мл метанола (растворяли в теплом метаноле и упаривали до половины объема, затем медленно охлаждали). Кристаллы отфильтровывали и промывали холодным метанолом. Выход 0.0394 г (78,4%), ярко-желтый кристаллический порошок, т. пл. 103.5–105.0°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д.: 3.53 м и 3.62 м (4H, CH₂OCH₂), 3.83 м и 4.40 м (4H, CH₂NCH₂), 4.58 с (2H, CH₂CS), 7.16 т (1H, H⁴_{ph}, *J* = 8.0 Гц), 7.32 т (1H, H⁵_{ph}, *J* = 8.0 Гц), 7.46 д (1H, H⁶_{ph}, *J* = 8.0 Гц), 7.58 д (1H, H³_{ph}, *J* = 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ с, м. д.: 49.73, 51.44, 51.73, 66.10, 66.26, 123.94, 128.20, 129.05, 129.43, 133.07, 134.91, 198.05 (C=S). Масс-спектр, *m/z*: 662.9245 [2M⁺ + Cu]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₈Br₂CuN₂O₂S₂: 662.9234).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки России (№ 785.00X6019) с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Методы анализа состава вещества».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кукзнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий Н.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Ю.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Ключев М.В., Кселенина О.Г., Стучин П.А., Федоров А.Ю., Гуцин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтицкий В.В., Орлов В.Ю., Кривенко А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Климошкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. //

- ЖОХ. 2017. Т. 53. № 9. С. 1257; Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Akse-
nov N.A., Akse-
nova I.V. // *Rus. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 9. P. 1275. doi 10.1134/S1070428017090019
2. Андросов Д.А., Попова Е.А., Петров М.Л., Поняев А.И. // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 12. С. 1987; Androsov D.A., Popova E.A., Petrov M.L., Ponyaev A.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 84. N 12. P. 2405. doi 10.1134/S1070363214120093
 3. Grese T.A., Pennington L.D., Sluka J.P., Adrian M.D., Cole H.W., Fuson T.R., Magee D.E., Phillips D.L., Rowley E.R., Shetler P.K., Short L.L., Venugopalan M., Yang N.N., Sato M., Glasebrook A.L., Bryant H.U. // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. N 8. P. 1272. doi 10.1021/jm970688z
 4. Lee K.C., Moon B.C., Lee J.H., Chung K.-H., Katzenellenbogen J.A., Chi D.Y. // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11. N 17. P. 3649. doi 10.1016/S0968-0896(03)00362-6
 5. Петров М.Л., Попова Е.А., Андросов Д.А. // ЖОХ. 2015. Т. 51. № 7. С. 1057; Petrov M.L., Popova E.A., Androsov D.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 51. N 7. P. 1040. doi 10.1134/S1070428015070283
 6. Гарупов Р.Р. Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Казань, 2005. 193 с.
 7. Vijayan P., Viswanathamurthi P., Velmurugan K., Nandhakumar R., Balakumaran M.D., Kalaichelvan P.T., Maleckid J.G. // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 103321. doi 10.1039/C5RA18568H
 8. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009.
 9. Becke A.D. // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913

Synthesis and Study of The Structure of Copper(II) Chloride Complex with 2-Bromophenylacetic Acid Morpholinthioamide

M. L. Petrov*, E. A. Popova, M. N. Krivchun, and A. V. Belyakov

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: mlpetrov@lti-gti.ru

Received December 17, 2019; revised December 17, 2019; accepted

During cyclization of 2-bromophenylacetic acid morpholintioamide to 2-morpholinobenzo[b]thiophene in the presence of copper(II) chloride, an intermediate complex containing two thioamide molecules and one copper cation in the inner sphere was isolated from the reaction medium. Quantum-chemical calculations of the geometric parameters of the molecular structure of the isolated complex were performed.

Keywords: 1,2,3-thiadiazole, acetic acid thioamide, copper complexes, cyclization, quantum chemical calculations